

(19) REPUBLIQUE FRANCAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2.126.270

(A utiliser pour le classement et les communications de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national

72.05884

(A utiliser pour les paiements d'annuités, les demandes de copies officielles et toutes autres correspondances avec l'INPI)

(13)

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

FA 33626

(22)

Date de dépôt .....

22 février 1972, à 15 h 3 mn.

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande.....

B.O.P.I. — «Listes» n. 40 du 6-10-1972.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.)

A 61 k 27/00.

(71)

Déposant : Société dite : E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, résidant aux  
États-Unis d'Amérique.

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet L. A. de Boisse.

(54)

Compositions polylactide-médicament pour application topique.

(72)

Invention de :

(33)

(32)

(31)

Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le  
23 février 1971, n. 118.081 au nom de Richard Merrill Scribner.*

**BEST AVAILABLE COPY**

La présente invention concerne de nouvelles formulations polymère-médicament et leur utilisation pour provoquer des effets biologiques désirés quand elles sont appliquées topiquement à des organismes vivants, en particulier à des êtres humains et à des animaux à sang chaud tels que des animaux domestiques et des animaux d'appartement.

Le brevet des E.U.A. N° 3.297.033 décrit l'incorporation d'acide polyhydroxyacétique dans des articles pour chirurgie absorbables tels que des fils pour sutures et des filaments ayant des caractéristiques contrôlées de résistance mécanique. Il n'envisage pas une composition topique polymère-médicament pour libérer un médicament à un endroit extérieur désiré à une vitesse réglée, dans laquelle le polymère est dérivé principalement de lactide.

L'invention concerne une composition pharmaceutique non irritante pour administration topique prévue pour libérer des quantités efficaces d'un médicament pendant un laps de temps prédéterminé comprenant au moins un médicament en association intime avec un polymère polylactide, les proportions de médicament et de polylactide étant comprises entre 0,01% en poids de médicament pour 99,99% en poids de polylactide et 90% en poids de médicament pour 10% en poids de polylactide. Les compositions peuvent contenir un solvant, un diluant ou un agent dispersant approprié et éventuellement un agent propulseur. Quand il est appliqué sur un tissu vivant par des techniques classiques comme par pulvérisation, au pinceau, au rouleau ou au tampon et qu'ensuite le diluant ou solvant volatil est éliminé par évaporation, le mélange intime résultant de polylactide et de médicament forme une pellicule adhérente médicamenteuse pharmaceutiquement utile. Dans cette pellicule, le polylactide peut être considéré comme un véhicule ou matrice pour le médicament et est prévu pour libérer des quantités efficaces du médicament pendant un laps de temps prédéterminé.

Les pellicules médicamenteuses ont la propriété intéressante de subir une hydrolyse graduelle pour libérer le médicament et former des substances physiologiquement normales. Elles n'ont pas par exemple à être enlevées de brûlures, de cloques ou de plaies ouvertes, étant absorbées lentement. Si on le désire, on peut aussi enlever ces pellicu-

les par lavage à l'eau chaude ou on peut simplement les laisser se défaire quand leurs constituants polymères sont décomposés par l'action hydrolytiques des fluides du tissu et de l'humidité. Comme les pansements médicamenteux classiques, ces pellicules médicamenteuses polylactide-médicament servent aussi à isoler et à protéger les lésions ainsi qu'à maintenir un médicament en contact intime avec la zone à traiter. Toutefois, elles sont plus commodes, plus agréables et, du point de vue cosmétique, plus acceptables que les pansements classiques. Les compositions de l'invention qui contiennent un agent propulseur et sont appliquées par pulvérisation constituent un mode de réalisation préféré. On préfère particulièrement des compositions pulvérisables contenant un agent anti-, biotique, un agent anti-inflammatoire ou un mélange des deux.

15 Le médicament

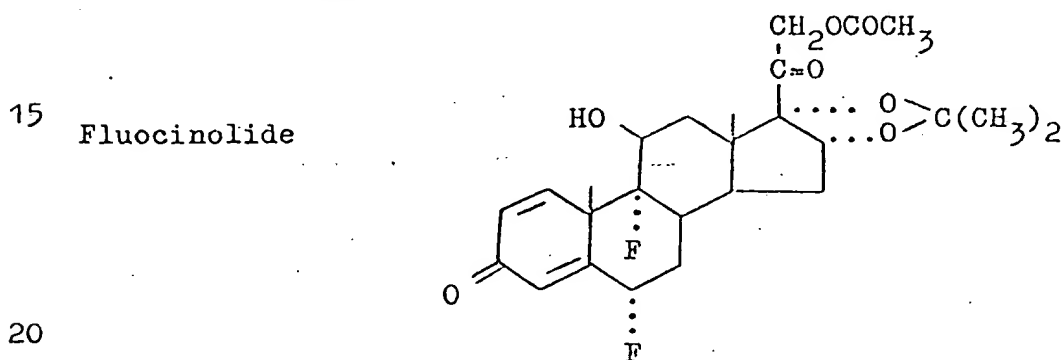
Le terme "médicament" doit être compris dans son sens le plus large, tel que défini dans la "Federal Food Drug and Cosmetic Act Section 201(2)g" des Etats-Unis d'Amérique, et inclut :

- 20 1. les articles reconnus dans la Pharmacopée officielle des E.U.A., la Pharmacopée Homéopathique officielle des E.U.A. ou le National Formulary ou un supplément quelconque à l'un quelconque de ces documents;
2. les articles prévus pour utilisation dans le  
25 diagnostic, la cure, l'atténuation, le traitement ou la prévention de la maladie chez l'homme ou d'autres animaux;
3. les articles (autres qu'alimentaires) destinés à agir sur la structure ou sur une fonction quelconque du corps de l'homme ou d'autres animaux; et
- 30 4. les articles prévus pour utilisation comme constituant d'un article quelconque spécifié en 1, 2 ou 3; toutefois ce terme n'englobe pas les dispositifs ou leurs composants, parties ou accessoires.

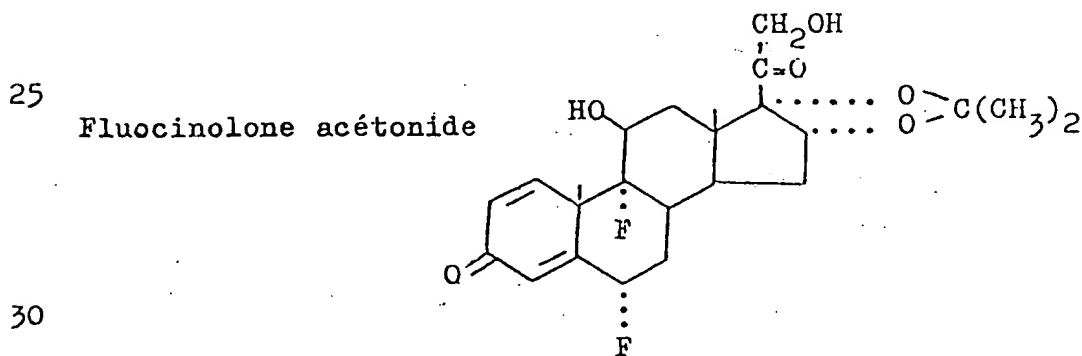
Des classes de médicaments que l'on peut mentionner  
35 spécifiquement comprennent des antibactériens comme le chlorure de benzalkonium et le benzoate de benzyle; des anti-  
biotiques comme la bacitracine et la néomycine; des anti-  
fongiques comme le tolnaftate, le sulfure de sélénium et  
l'undécylénate de zinc; des antihistaminiques, comme le  
40 chlorhydrate de diphénhydramine; des antiinflammatoires comme

l'hydrocortisone; des antiparasites comme le chlorphénanthane;  
des antisudoraux comme l'hexahydrate de chlorure d'aluminium;  
des antiprurigineux comme le menthol et le camphre; des  
contraceptifs; des déodorants; des médicaments qui favorisent  
5 la cicatrisation, comme des baumes et des agents anaboliques  
stéroïdes; des enzymes, comme la fibrinolysine et la désoxy-  
ribonucléase; des hormones, comme le 17 $\beta$ -oénanthate d'oestra-  
diol; des anesthésiques locaux, comme la xylocaïne et la  
benzocaïne; des rubéfiants, comme le salicylate de méthyle.

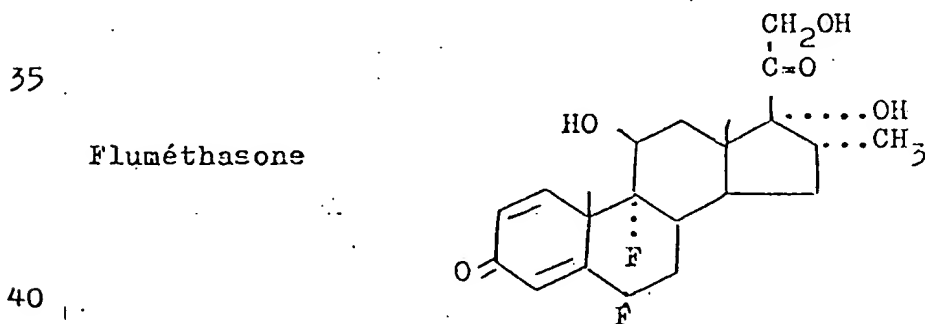
10 Des exemples d'antiinflammatoires fluorocorticoïdes  
qui peuvent être utilisés dans la mise en oeuvre de l'invention  
sont les suivants :



20 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tétrahydroxy-prégna-1,4-diène-  
3,20-dione 21-acétate 16,17-acétonide

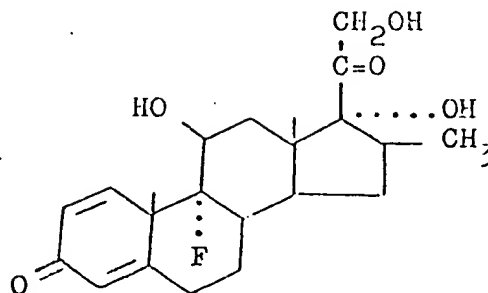


30 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tétrahydroxy-prégna-1,4-diène-  
3,20-dione 16,17-acétonide



6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -méthyl-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione

5 Bétaméthasone



10 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -méthyl-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione

Le polylactide

Le terme "lactide" est utilisé tant dans son sens général comme désignant un ester cyclique intermoléculaire formé par la condensation de deux molécules d'un  $\alpha$ -hydroxy acide, que dans son sens particulier comme désignant l'ester cyclique intermoléculaire formé par la condensation de deux molécules d'acide lactique (acide  $\alpha$ -hydroxypropionique). La signification dans un cas donné quelconque sera évidente pour l'homme de l'art.

Les polymères utiles dans la mise en oeuvre de l'invention sont constitués essentiellement de mailles de la formule



dans laquelle

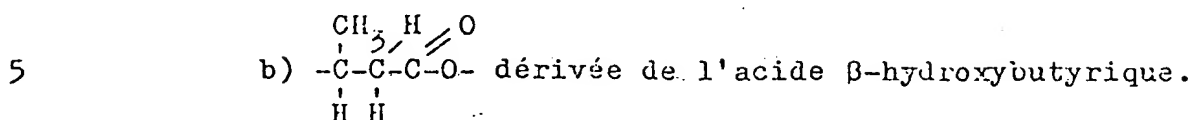
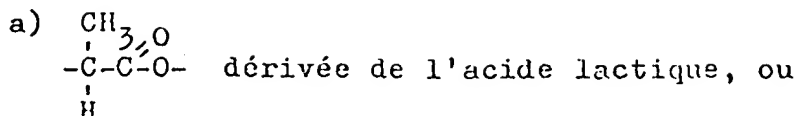
R est un groupe alcoylène inférieur ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, de préférence un groupe méthylène (-CH<sub>2</sub>-), éthylène (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) ou éthylidène (-CH(CH<sub>3</sub>)-);

$m$  est 0 ou 1;

R' est H ou un groupe alcoyle inférieur ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, de préférence est H ou un groupe méthyle ou éthyle;

35 R'' est H ou un groupe alcoyle ayant jusqu'à 22 atomes de carbone quand  $m$  est 0, H ou un groupe alcoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone quand  $m$  est 1;

R' et R'' pouvant être identiques ou différents et au moins 40% en poids du polymère étant constitué de la maille



On préfère, en raison de la disponibilité des matières de départ, des mailles de comonomère lactide dérivées d'acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques, c'est-à-dire des mailles de la formule ci-dessus dans lesquelles  $m = 0$ . On verra que quand  $m = 0$ ,  $R'$  est un groupe méthyle et  $R''$  est H, la formule décrit une maille dérivée de l'acide lactique.

On préfère particulièrement, en raison de leur plus grande solubilité dans un éventail de solvants, les polymères dans lesquels une proportion d'au moins 70% en poids du polymère est constituée de la maille décrite ci-dessus dérivée de l'acide lactique ou de l'acide  $\beta$ -hydroxybutyrique.

Quand  $R'$  et  $R''$  sont différents, l'hydroxy-acide dont la maille dérive, et donc la maille elle-même, peut exister dans des formes optiquement actives (D et L) et dans une forme inactive (DL, racémique). Par exemple, des mailles dérivées de l'acide lactique, considérées soit comme le constituant principal du polymère soit comme le constituant comonomère, peuvent être présentes sous la forme de mailles de D-lactide, de mailles de L-lactide ou de mailles de DL-lactide. Par exemple, un polymère contenant à la fois des mailles de L-lactide et de DL-lactide est défini dans la présente invention comme un copolymère, par exemple un copolymère L-lactide/DL-lactide.

Des exemples des comonomères qui peuvent être utilisés avec le lactide pour former des copolymères utiles dans la préparation des compositions de la présente invention sont la  $\beta$ -propiolactone, le glycolide, le tétraméthylglycolide, la  $\beta$ -butyrolactone (dérivée de l'acide  $\beta$ -hydroxybutyrique), la  $\gamma$ -butyrolactone, la pivalolactone et des esters cycliques intermoléculaires d'acide  $\alpha$ -hydroxybutyrique, d'acide  $\alpha$ -hydroxyisobutyrique, d'acide  $\alpha$ -hydroxyvalérique, d'acide  $\alpha$ -hydroxyisovalérique, d'acide  $\alpha$ -hydroxycaproïque, d'acide  $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -éthylbutyrique, d'acide  $\alpha$ -hydroxyisocaproïque, d'acide  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -méthyl-valérique, d'acide  $\alpha$ -hydroxy-

heptanoïque, d'acide  $\alpha$ -hydroxyoctanoïque, d'acide  $\alpha$ -hydroxy-décanoïque, d'acide  $\alpha$ -hydroxymyristique, d'acide  $\alpha$ -hydroxystéarique, d'acide  $\alpha$ -hydroxylignocérique, etc..

Outre son utilisation possible comme comonomère, 5 la  $\beta$ -butyrolactone peut être utilisée comme seul monomère ou comme principal monomère en même temps que l'un quelconque des comonomères spécifiés ci-dessus, c'est-à-dire que la poly- $\beta$ -butyrolactone et ses copolymères peuvent être utilisés comme polymères dans les compositions de l'invention. Le 10 terme polylactide tel qu'il est utilisé ici doit être compris comme englobant la poly- $\beta$ -butyrolactone et les copolymères de la  $\beta$ -butyrolactone avec les comonomères spécifiés dans le paragraphe immédiatement précédent. Le monomère unique ou monomère principal préféré est le lactide.

15 Quand on utilise de l'acide lactique pour préparer le polymère, il est évident que les produits d'hydrolyse du polymère comprendront de l'acide lactique, qui est un métabolite normal du corps. Quand le polymère est préparé à partir des autres composés mentionnés ci-dessus, les produits d'hy- 20 drolyse auront des structures voisines de ceux dérivés de polymères d'acide lactique et n'auront pas d'effet nuisible ou fâcheux sur le corps.

Pour préparer les polymères et copolymères à partir desquels les compositions de la présente invention sont formées, 25 on utilise les esters cycliques intermoléculaires appropriés (généralement des lactides) ou les esters cycliques intramoléculaires appropriés (lactones) des hydroxy acides. Des esters cycliques intermoléculaires contenant des noyaux hexagonaux, par exemple le glycolide, sont habituellement utilisés 30 pour introduire des mailles dérivées d' $\alpha$ -hydroxy acides. Des lactones monomères, par exemple la  $\beta$ -propiolactone ou la gamma-butyrolactone, sont habituellement utilisées pour introduire des mailles dérivées de  $\beta$ - ou gamma-hydroxy acides.

On effectue la polymérisation en chauffant le lac- 35 tide au-dessus de son point de fusion en présence d'un oxyde ou autre composé d'un métal polyvalent, dans des conditions anhydres et dans une atmosphère inerte.

Des catalyseurs spécialement utiles sont l'oxyde de zinc, le carbonate de zinc, le carbonate basique de zinc, 40 le diéthyl-zinc, le tributylaluminium, des composés du titane,

du magnésium ou du baryum, la litharge, etc..

La quantité et le type du catalyseur qu'on utilise déterminent la température particulière et le temps nécessaires pour produire le polymère utile dans la préparation des compositions de la présente invention. Ainsi, la quantité de catalyseur peut être aussi basse que de 0,01% en poids ou aussi élevée que de 2% en poids, par rapport au poids total des corps en réaction. En général, plus la quantité de catalyseur est petite, plus long sera le temps nécessaire pour produire un polymère d'une viscosité inhérente donnée et, inversement, plus la quantité de catalyseur est grande, plus ce temps sera court. On obtient habituellement le meilleur équilibre en utilisant de 0,02% à 1% en poids de catalyseur.

En général, il est avantageux d'agiter continuellement le mélange réactionnel durant la polymérisation de manière à produire un polymère homogène avec de bonnes conversions, et de conduire la réaction en deux étapes, la première étant conduite à une température plus basse que la seconde ou étape de finition. D'autres procédés, comme ceux décrits dans les brevets des E.U.A. N° 2.703.316 et 2.758.987, peuvent être utilisés dans la préparation des polymères. Le degré de polymérisation peut varier considérablement. En général, plus le degré de polymérisation est élevé, c'est-à-dire plus la masse moléculaire du polylactide est élevée, plus petite est sa vitesse d'absorption dans le corps et plus petite sera la vitesse de libération de son médicament associé. Des polymères qui sont polymérisés au point d'être des matières solides sont généralement préférés.

On donne ci-après un exemple d'un procédé pour préparer un polymère ou copolymère utile dans les compositions de la présente invention : Du lactide, qui est l'ester intermoléculaire dérivé de 2 moles d'acide lactique, est purifié par plusieurs cristallisations à partir de tétrachlorure de carbone et placé soit seul dans le cas d'une homopolymérisation, soit avec un ou plusieurs comonomères dans le cas d'une copolymérisation, dans un réacteur soigneusement séché équipé d'un agitateur et d'un tube d'amenée d'azote. On introduit de l'azote sec immédiatement au-dessus du mélange réactionnel et on commence le chauffage et l'agitation. Quand la température du mélange réactionnel atteint 100°C environ, l'amenée



d'azote est remplacée par un thermomètre et on ajoute de 0,01 à 2% environ en poids d'un oxyde ou d'un sel d'un métal du groupe II d'un nombre atomique de 12 à 56, ou de litharge. Dans le cas de polymérisation avec un comonomère liquide, le comonomère liquide est de préférence ajouté une fois le lactide fondu. On continue le chauffage jusqu'à ce qu'on obtienne un polymère ayant la viscosité inhérente désirée, par exemple de 0,5 à une concentration de 0,1% dans le benzène à 25°C. Ceci peut demander de quelques minutes à 25 heures ou plus, suivant le catalyseur utilisé. Ce qui précède ne doit pas être considéré comme limitatif, car la viscosité peut aller de 0,3 environ ou moins à 4,0 environ ou plus, par exemple dans du benzène, du chloroforme ou un autre solvant approprié.

Le polymère, préparé comme décrit ci-dessus, peut commodément être coupé ensuite en petits morceaux, dissous dans un solvant approprié, par exemple du benzène, du toluène ou du xylène, et on précipite le polymère en versant la solution dans un volume important d'un non-solvant pour le polymère, avantageusement de l'hexane ou du méthanol. Le polymère précipité est séparé par filtration, transféré à un mélangeur et on ajoute un non-solvant pour le polymère. On met en marche le mélangeur et, une fois qu'on a obtenu une dispersion homogène, on filtre la dispersion. On laisse sécher le polymère sur un filtre et ensuite on le transfère à une étuve à vide. Après séchage pendant toute une nuit à 100°C, le polymère est enlevé de l'étuve et on le laisse refroidir à la température ambiante.

#### Le solvant ou diluant

Des solvants organiques disponibles dans le commerce ou leurs mélanges peuvent être utilisés pour préparer les compositions de l'invention. Ceux qui ont l'expérience de la manipulation des polymères et de la préparation de compositions médicamenteuses peuvent facilement déterminer, avec une expérimentation minimale, un système approprié de solvant pour utilisation avec une combinaison donnée quelconque polylactide-médicament selon l'invention.

La solubilité du polylactide dépend dans une certaine mesure de sa structure. Le poly-L-lactide est soluble dans le chloroforme. Le poly-DL-lactide est soluble dans ce

solvant et aussi dans le dioxanne, l'acétate de butyle, le tétrahydrofuranne, la méthyléthylcétone, la cyclohexanone, l'alcool benzylique, le carbonate de diméthyle et le chlorure d'éthyle. Les copolymères sont généralement solubles dans une plus grande variété de solvants que les homopolymères. Par exemple, des copolymères lactide/glycolide contenant une quantité prédominante de constituant lactide sont solubles dans la plupart ou la totalité des solvants mentionnés ci-dessus, ainsi que dans l'acétone et l'acétate d'éthyle.

De plus, ainsi qu'il est bien connu de l'homme de l'art, la solubilité d'un polylactide dépend de sa masse moléculaire. En général, les polylactides de masses moléculaires relativement basses seront plus solubles dans des solvants particuliers et seront solubles dans une plus grande variété de solvants.

#### L'agent propulseur

Des agents propulseurs inertes utilisables dans des compositions à pulvériser sont bien connus de l'homme de l'art. Ceux qui ont de l'expérience dans le domaine de la technologie des aérosols pourront facilement choisir un agent propulseur approprié pour utilisation avec un mélange donné polymère-médicament-diluant; voir par exemple l'ouvrage "Principles of Aerosol Technology", Paul A. Sanders, 1970 (Van Nostrand Reinhold). Les agents propulseurs préférés sont des fluorohalogénoalcanes à bas point d'ébullition contenant un seul ou deux atomes de carbone, en particulier ceux vendus sous la marque "Freon". On peut aussi utiliser des mélanges de deux agents propulseurs ou plus.

Des agents propulseurs appropriés sont, par exemple, les suivants :

	<u>Formule</u>	<u>Point d'ébullition approximatif, °C</u>
	$\text{CHF}_2\text{Cl}$	-41
	$\text{CF}_2\text{ClCF}_3$	-39
	$\text{CF}_2\text{Cl}_2$	-30
35	$\text{CH}_3\text{Cl}$	-24
	$\text{CH}_3\text{CF}_2\text{Cl}$	-10
	$\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$	4
	$\text{CHFCl}_2$	9
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	12
40	$\text{CHFClCHF}_2$	17

De plus, certains fluorohalogénoalcanes bouillant à des températures plus élevées, qui ne sont pas normalement considérés eux-mêmes comme des agents propulseurs, peuvent être mélangés avec n'importe lesquels des agents propulseurs décrits ci-dessus pour abaisser la pression globale du mélange. Un exemple est  $\text{CFCl}_3$ , point d'ébullition  $24^\circ\text{C}$ .

Dans certains cas, un seul composé peut servir à la fois de solvant et d'agent propulseur. Un exemple est le chlorure d'éthyle.

#### 10 Préparation et administration des compositions

Le médicament, le polymère, le solvant ou diluant, éventuellement l'agent propulseur et éventuellement un ou plusieurs autres additifs indiqués ci-après peuvent être mélangés par l'un quelconque d'un certain nombre de procédés classiques.

L'opération de revêtement, d'enrobage ou de mélange intime du médicament avec le polymère peut s'effectuer des manières suivantes :

A. Revêtement des particules discrètes de médicament ou d'aggrégats, agglomérats ou flocons de particules de médicament par :

##### 1. Séchage par pulvérisation

De fines particules de médicament sont mises en suspension dans un système solvant approprié dans lequel le médicament n'est pas soluble contenant le polymère dissous et d'autres agents, par exemple des diluants, des plastifiants, des colorants, etc, dans un rapport médicament/polymère compris entre 1/99 et 99/1, après quoi on effectue un séchage par pulvérisation. Par exemple : Des particules de médicament de 0,2 à 10 microns de grosseur, à raison d'un poids égal à celui du polymère utilisé, sont mises en suspension dans une solution chloroformique du polymère à une concentration donnant un liquide d'une viscosité convenable pour atomisation. Le mélange médicament-polymère est séché par pulvérisation en utilisant des procédés classiques d'atomisation, par exemple une roue centrifuge, la pression et une buse à deux fluides en utilisant des conditions appropriées de séchage et des températures qui ne dépassent pas le point de ramollissement du polymère et ne dépassent pas le point de fusion ou le point de décomposition du médicament.

## 2. Revêtement en cuve ou revêtement en lit fluide.

On place des granules ou des pastilles de 5 microns à 20 mm, de préférence de 0,25 à 10 mm de diamètre, dans une cuve de revêtement ou un séchoir à lit fluide et on applique le polymère (dissous dans un véhicule à une viscosité appropriée pour la pulvérisation) par pulvérisation jusqu'à ce qu'une quantité appropriée de revêtement ait été déposée pour donner les caractéristiques requises de vitesse de libération. Par exemple, des granules de médicament sont préparés par extrusion à l'état humide ou par d'autres procédés appropriés connus de l'homme de l'art, et séchés. Des granules de 0,42 à 1,19 mm sont placés dans une cuve de revêtement et une solution de polymère, dans un solvant volatil non aqueux approprié, est pulvérisée sur les granules en mouvement sous la forme d'une pulvérisation fine continue dans des conditions connues de l'homme de l'art, jusqu'à application d'un revêtement donnant la vitesse de libération désirée. Les granules sont ensuite séchées.

## 3. Micro-encapsulation

On met en suspension des particules, des granules ou des pastilles de médicament (de 0,1 à 2000 microns de diamètre) dans un système solvant dans lequel le médicament n'est pas soluble, et qui contient en solution le polylactide ou le mélange de polylactides. On ajoute un agent incompatible avec le système polymère-solvant, tel qu'un polymère incompatible, un non-solvant pour le polymère ou un sel, ou on fait varier des conditions telles que la température et la pression. De l'une de ces manières ou par une combinaison de ces moyens, on précipite le polymère, qui revêt les particules, granules ou pastilles de médicament. Par exemple, des particules de médicament de 0,5 à 25 microns sont mises en suspension dans du chloroforme (dans lequel elles ne sont pas solubles) contenant le mélange de polymères polylactides en solution à une concentration telle que la solution ait une basse viscosité. Un solvant miscible dans lequel le polymère n'est pas soluble, comme de l'hexane, est ensuite ajouté lentement pour précipiter le polymère. Les particules revêtues sont séparées par filtration et lavées à l'hexane et on les laisse sécher.

## B. Enrobage

On fait fondre le polymère ou le mélange de polymères

et un médicament non instable à la chaleur est mis en suspension et soigneusement dispersé dans la masse fondue. La masse fondue est congelée par pulvérisation, ou en masse et broyée en petites particules pour donner une matrice de polymère avec  
5 le médicament enrobé. Par exemple : on fait fondre le mélange de polymères polylactides et des particules de médicament de 0,5 à 400 microns (de préférence de 0,5 à 25 microns) sont mises en suspension et soigneusement dispersées dans le polymère fondu à une concentration convenable pour donner la  
10 vitesse de libération désirée. Le polymère est congelé par refroidissement en une masse et broyé en petits morceaux ayant des grosseurs de 1 à 200 microns.

#### C. Mélange intime

Le médicament et le polymère sont dissous dans un  
15 solvant commun et le solvant est éliminé d'une manière appropriée quelconque (séchage par pulvérisation, évaporation éclair, etc.). Par exemple : le médicament et le polymère polylactide sont dissous dans du chloroforme dans un rapport 1:1 et à une concentration de 2% dans le solvant. Le solvant  
20 est éliminé par évaporation éclair et la pellicule résultante est enlevée du ballon par raclage et pulvérisée.

La matière à libération lente ainsi obtenue, sous la forme de poudre, de granules ou de pastilles, peut être incluse dans les types suivants de compositions :

#### 25 1. Suspensions

Des ingrédients actifs de faible solubilité qui ont été enrobés dans le polymère ou revêtus du polymère et sont dans un état finement divisé, en particules de 200 microns de diamètre ou moins, de préférence de 50 microns ou moins,  
30 peuvent être mis en suspension dans un véhicule pharmaceutique approprié. Ce véhicule peut contenir aussi des agents de mise en suspension et des agents épaississants, par exemple de la méthylcellulose, et des agents de conservation. Ces ingrédients sont combinés pour donner une suspension stable  
35 qui libérera l'ingrédient actif durant la période désirée.

#### 2. Emulsions

Des ingrédients actifs insolubles dans l'eau sous la forme d'une poudre fine, de préférence de 10 microns ou moins, sont soigneusement dispersés dans une huile appro-  
40 priée, qui, à son tour, est émulsionnée dans une phase aqueuse

externe (huile dans l'eau) en utilisant des agents émulsionnants appropriés, par exemple de l'oléate de triéthanolamine, du monooléate de polyoxyéthylène-sorbitanne, de la gomme arabique, de la gélatine, etc.. La phase aqueuse peut aussi  
5 contenir des agents tels que des colloïdes protecteurs et des agents de conservation, la composition étant telle qu'elle donne une émulsion stable qui fournira une libération contrôlée de l'ingrédient actif durant le laps de temps désiré.

### 3. Suspensions aqueuses

10 L'ingrédient actif enrobé dans le polymère et/ou revêtu du polymère à une grosseur de particules non supérieure à 200 microns, de préférence non supérieure à 50 microns, est mise en suspension dans une solution aqueuse qui peut  
15 contenir un agent épaississant, par exemple de la carboxyméthylcellulose; des agents de conservation, par exemple du phénol; des agents de mise en suspension, par exemple de la polyvinylpyrrolidone; des agents tensio-actifs; des tampons et du dextrose ou du soluté physiologique pour réglage de l'isotonicité.

### 20 4. Suspensions non aqueuses

L'ingrédient actif enrobé dans le polymère et/ou revêtu du polymère à une grosseur de particules habituellement non supérieure à 200 microns, de préférence non supérieure à 50 microns, est mis en suspension dans une huile appropriée,  
25 par exemple de l'huile de sésame, de l'huile d'arachide, une huile végétale, etc.. La suspension peut contenir des agents de conservation, par exemple du chlorbutanol ou des mélanges de méthylparaben et de propylparaben, et des agents de mise en suspension comme du monostéarate d'aluminium.

30 Dans les préparations tant aqueuses que non aqueuses, le traitement sera tel que le produit final soit stérile et satisfasse à toutes les normes de détermination de stérilité. Pour des compositions dermatologiques à libération soutenue, le médicament, enrobé dans le polymère ou revêtu du polymère  
35 par les procédés décrits ci-dessus, est soigneusement dispersé dans une base de pommade, une crème ou une lotion appropriée. Les mélanges peuvent contenir des émoullients, des huiles essentielles, des colorants, des charges, des agents de protection contre le soleil et/ou des agents épaississants, etc., qui  
40 sont compatibles avec les autres constituants.

Pour des préparations à pulvériser sur un tissu vivant, le médicament, sous la forme d'une poudre revêtue de polymère, ne doit pas avoir plus de 10 microns de diamètre. Cette poudre peut être composée de manière à être dispersée dans une suspension ou dans un système de dispersion ou dans une mousse s'affaissant rapidement. Le médicament peut aussi être mis en suspension dans un non-solvant ou un agent propulseur contenant le polymère dissous, de manière que les particules de médicament soient revêtues tandis qu'elles sont distribuées par le pulvérisateur. On peut aussi obtenir un mélange intime et une libération soutenue si le médicament et le polymère sont dissous tous deux dans un solvant commun, ou un mélange de solvants. On peut utiliser des pulvérisations continues ou des pulvérisations en doses prédéterminées, suivant les exigences de dosage. Les solutions pulvérisables peuvent contenir des additifs compatibles des types mentionnés dans le paragraphe précédent.

Les compositions de l'invention peuvent contenir des additifs inertes pharmaceutiquement acceptables tels que des plastifiants et des véhicules. Des exemples sont le propylène-glycol, les polyéthylène-glycols dits Carbowax (marque déposée), des glycérides et l'éthylcellulose. Des polylactides de masse moléculaire très basse, ou même les acides monomères (par exemple l'acide lactique) sont particulièrement utiles pour ramollir une matrice de polylactide de masse moléculaire élevée, la rendant plus adhésive et flexible sans sacrifice concernant la biodégradabilité.

Les proportions relatives du médicament et du polymère peuvent varier entre de larges limites, suivant l'effet désiré. Les proportions peuvent varier de 0,01% de médicament et 99,99% de polymère à 90% de médicament et 10% de polymère. Des rapports qui ont donné de bons résultats comprennent 1 partie de médicament pour 4 à 20 parties de polymère.

Les rapports polymère/solvant seront déterminés dans une certaine mesure par la viscosité inhérente du polylactide choisi. En général, des solutions de polylactide contenant de 1 à 20% en poids de polymère dans le solvant sont utilisables; des concentrations plus fortes ont tendance à donner une viscosité trop forte pour la pulvérisation. La quantité d'agent propulseur utilisée dépendra de son point

d'ébullition et de ses caractéristiques de solvant et peut prendre toutes les valeurs entre 99% d'agent propulseur avec 1% de polymère quand l'agent propulseur est aussi le solvant, à 10% d'agent propulseur et 90% de solvant quand l'agent  
5 propulseur a un point d'ébullition très bas et est un médiocre solvant pour le polymère ou le médicament.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent les produits et les procédés de l'invention. Sauf spécification contraire, toutes les parties sont en poids.

10 EXEMPLE 1

Un gramme de copolymère lactide/glycolide (70/30), préparé selon le mode opératoire général mentionné ci-dessus, est dissous dans 48 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Le polymère a une viscosité inhérente de 2,31 environ à 0,1% dans du chloroforme  
15 à 30°C. On dissout de la prednisolone (1,4-prégnadiène-3,20-dione-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol) (5 mg) dans 25 cm<sup>3</sup> de cette solution. Une portion de la solution polymère-médicament est pulvérisée sur la peau de l'avant-bras d'un homme adulte au moyen d'un appareil pour pulvérisation d'aérosols ("Spray-eze" - marque  
20 déposée) contenant du CF<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme agent propulseur. Ceci laisse une pellicule adhérente contenant 1% en poids de stéroïde. Elle est adhérente, flexible, agréable, transparente, et est plus durable qu'une composition en pommade courante, qui est salissante et susceptible d'être enlevée fortuitement.

25 EXEMPLE 2

La solution polymère-médicament de l'Exemple 1 est mélangée avec une petite quantité de propylène-glycol (5% du poids du polymère) et pulvérisée comme à l'Exemple 1 sur la  
30 peau de l'avant-bras d'un homme adulte, donnant une pellicule qui est estimée plus flexible que la pellicule obtenue dans l'Exemple 1.

EXEMPLE 3

On dissout 0,5 gramme de chacun de trois échantillons de poly-DL-lactide dans une solution de 5,0 mg de prednisolone dans 49,5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Une portion de chacune  
35 des solutions polymère-médicament résultantes est pulvérisée sur une surface de verre par le procédé de l'Exemple 1. Les propriétés des polymères de départ et des pellicules sont résumées dans le tableau suivant.

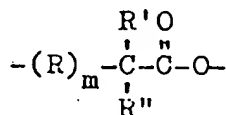


Polymère

	<u>Viscosité inhérente (0,1% dans du benzène</u>	<u>Masse moléculaire (par chromatographie par perméation à travers un gel)</u>	<u>Propriétés de la pellicule</u>
5	1,50	240.000	Tenace, transparente, légèrement élastique
	0,50	41.000	Moins tenace, transparente; légèrement poisseuse
	0,36	32.000	Egalement moins tenace, transparente, légèrement poisseuse
10			

REVENDECATIONS

1. Une composition pharmaceutique pour administration topique prévue pour libérer des quantités efficaces d'un médicament pendant un laps de temps prédéterminé, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un médicament en association intime avec un polymère constitué essentiellement de mailles de la formule



10

dans laquelle

R est un groupe alcôylène inférieur ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, et est de préférence un groupe méthylène (-CH<sub>2</sub>-), éthylène (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) ou éthylidène (-CH(CH<sub>3</sub>)-);

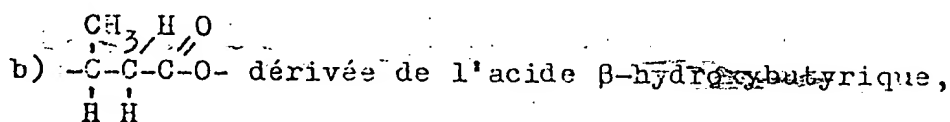
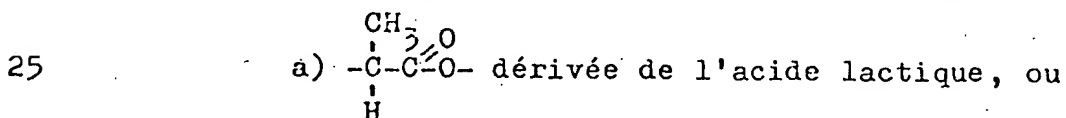
15

m est 0 ou 1;

R' est H ou un groupe alcoyle inférieur ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, et est de préférence H ou un groupe méthyle ou éthyle;

R'' est H ou un groupe alcoyle ayant jusqu'à 22 atomes de carbone quand m est 0, H ou un groupe alcoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone quand m est 1;

R' et R'' étant identiques ou différents et au moins 40% en poids du polymère étant constitué de la maille :



- 30 les proportions de médicament et de polymère étant comprises entre 0,01% en poids de médicament pour 99,99% en poids de polymère et 90% en poids de médicament pour 10% en poids de polymère.

2. Une composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'une proportion d'au moins 70% en poids du polymère est constituée de la maille dérivée de l'acide lactique ou de l'acide β-hydroxybutyrique.

3. Une composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'un liquide pulvérisable.

40

4. Une composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient un hydrocarbure halogéné comme agent propulseur.

5. Une composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le médicament est un agent anti-inflammatoire.

6. Une composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'agent anti-inflammatoire est du 1,4-prégnadiène-3,20-dione-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol.

10 7. Une composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le médicament est un anti-biotique.

8. Une composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le polymère est dérivé d'un acide  $\alpha$ -hydroxy-carboxylique.

15 9. Une composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le polymère est dérivé uniquement d'acide lactique.

10. Un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique pour application topique en dispersant un médicament ou des médicaments dans un véhicule pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on disperse aussi un polylactide dans le véhicule.

11. Un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique en aérosol pour application topique par mise en suspension ou dissolution d'un médicament ou de médicaments dans un liquide qui est ou contient un agent propulseur pour aérosol, caractérisé en ce qu'un polylactide est aussi mis en suspension ou dissous dans le liquide.

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**